

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-113322

⑬ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 平成1年(1989)5月2日
A 61 K 47/00	3 3 2	D-6742-4C	
A 23 L 3/00	1 0 2	7329-4B	
C 08 L 33/06	L J G	7311-4J	
// C 05 G 3/00	1 0 3	8619-4H	審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 アクリル系エマルジョンおよびこれを用いたpH非依存性遅延放出型製剤

⑯ 特 願 昭62-268804

⑰ 出 願 昭62(1987)10月23日

⑱ 発 明 者	福 田	友 昭	兵庫県明石市大蔵谷東山西山3788-100
⑲ 発 明 者	竹 内	由 和	兵庫県明石市大久保町高丘6-15-7
⑲ 発 明 者	福 森	義 信	兵庫県加古郡播磨町宮西1-6-4
⑲ 発 明 者	山 岡	由 美 子	大阪府大阪市西淀川区野里1-23-20 シヤルム野里301
⑲ 発 明 者	藤 本	哲 磨	大阪府寝屋川市河北東町8-23
⑲ 発 明 者	大 迫	義 文	大阪府泉南郡熊取町久保109-54
⑰ 出 願 人	福 田	友 昭	兵庫県明石市大蔵谷東山西山3788-100
⑰ 出 願 人	不二パウダル株式会社		大阪府大阪市城東区中央2丁目2番30号
⑳ 代 理 人	弁理士 福 島	三 雄	

明 細 書

1. 発明の名称

アクリル系エマルジョンおよびこれを用いた
pH非依存性遅延放出型製剤

2. 特許請求の範囲

(1) アクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル、およびハイドロキシアルキルメタクリレートの共重合体からなることを特徴とする水系エマルジョン。

(2) 共重合体がエチルアクリレート、メチルメタクリレートおよび2-ハイドロキシエチルメタクリレートの共重合体である前記第1項のエマルジョン。

(3) アクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル、およびハイドロキシアルキルメタクリレートの共重合体からなることを特徴とする被膜。

(4) 共重合体がエチルアクリレート、メチルメタクリレートおよび2-ハイドロキシエチルメタクリレートの共重合体である前記第3項の被膜。

(5) アクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル、およびハイドロキシアルキルメタクリレートからなる共重合体の外部被膜を有することを特徴とするpH非依存性遅延放出型製剤。

(6) 共重合体がエチルアクリレート、メチルメタクリレートおよび2-ハイドロキシエチルメタクリレートの共重合体である前記第5項の製剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、アクリル系共重合体の水系エマルジョン、アクリル系共重合体の被膜、およびかかる被膜を有するpH非依存性の遅延放出型製剤に関する。

従来の技術

近年、薬物を体内の目的部位に作用させる方法としてDDS (Drug Delivery System) と呼ばれるシステムが注目されている。DDSは、薬物を病的部位や組織に、より選択的、効率的に作用させることを目的とするもので、目標部位に、有効

Best Available Copy

な最小限の薬剤を投与し、有効濃度を長期間持続させるものである。このため、薬剤による副作用が減少し、また投与回数が減るため患者の苦痛が低減し、治療の省力化も可能となる。このためには薬剤中の有効成分の放出の開始時間と放出速度を調節する技術、すなわち遅延放出性(徐放性)が必要となる。

このようなDDS薬剤の1つとして、腸溶性薬剤がある。これはカルボキシル基を有する高分子のエマルジョンを薬剤にコーティングしたものであり、高分子膜溶解のpH依存性を利用するものである。したがって、該薬剤は、胃の酸性条件下では溶出せず、腸へ薬剤が移行し環境pHが上昇することによってはじめて溶解し、活性成分の大幅への溶解溶出を行う。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、人の胃酸の分泌には個人差があり、また満腹時であるか、空腹時であるかによってもpH値は変化し、投与後の薬剤が放出されるに至る時間は大きく変動する。このため、各種条

Eudragit RS30Dは軟化点が高すぎ可塑性の添加を行うか、あるいは製剤時の加熱操作を行わないと被膜が形成されず、製剤時のコーティング操作が極めて困難となる。また、得られた製剤は付着、凝集も生じやすい。

本発明は、消化器官内などにおける薬物放出に至るまでの滞留時間を長く設定しえ、かつその制御の容易な水系エマルジョン由来の被膜を有するpH非依存型の遅延放出性製剤を提供することを目的とする。

また、本発明の他の目的はかかる遅延放出性製剤の被膜形成に用いられる水系エマルジョン、および該製剤の外部被膜として好ましい共重合体被膜を提供することを目的とする。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、前記問題点を解決すべく鋭意研究を行った結果、ハイドロキシアлкylメタクリレート(以下「HMA」とする)と共重合体の外部被膜を製剤に施すことにより良好な薬剤の遅延放出性が得られることを知り本発明を完成する

件により血中への薬物の移行量に変動し、人体に対し副作用などの重大な障害をもたらす恐れがある。

また、例えば薬剤の腸内放出などともともpH変化のない場所において遅延放出特性が必要とされる場合もあり、このような要望に応えるpH非依存性の遅延放出性製剤の出現も望まれる。

かかるpH非依存性の製剤としては、従来、有機溶媒系の溶媒を用いた溶液により被膜を形成したものがあるが、製剤中に残留有機溶媒が含まれる恐れがあり、また製造時の環境衛生面からも問題がある。

一方、pH非依存性の被膜を形成する水系のエマルジョンコーティング剤としてEudragit E30D(EA-EMA-MA-MMA共重合体)、Eudragit RS30D(2-トリメチルアンモニウムエチルメタクリレート等からなる共重合体)などがある。しかしながら、Eudragit E30Dにより得られた被膜は軟化点が低くすぎ、これを被膜とする製剤は常温で付着、凝集、融着を生じる。これに対し、

に至った。

すなわち、本発明はアクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル、およびハイドロキシアлкylメタクリレートからなる共重合体の外部被膜を有することを特徴とするpH非依存性遅延放出型製剤を提供するものである。

さらに本発明は、アクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル、およびハイドロキシアлкylメタクリレートの共重合体からなることを特徴とする水系エマルジョンおよび被膜を提供するものである。

本発明製剤の共重合体からなる被膜はモノマーとしてハイドロキシアлкylメタクリレートをを用いたため膜の軟化点より低い温度でコーティングが可能となり、また保存中に融着、溶出特性の変化がない。また、体内において一定時間溶出せずに所定時間後に薬剤を放出する。

本発明製剤の被膜を形成するアクリル系共重合体のモノマーであるアクリル酸アルキルエステル

特開平1-113322(3)

としては、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレートなどの公知のアクリル酸エステルが挙げられ、特にエチルアクリレートが好ましい。

また、メタクリル酸アルキルエステルとしてはメチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、エチルヘキシルメタクリレートなどが挙げられ、特にエチルメタクリレートが好ましい。

さらに、ハイドロキシアルキルメタクリレートとしては、特に2-ハイドロキシメチルメタクリレートが好ましい。

上記モノマーの共重合比は、アクリル酸アルキルエステル/メタクリル酸アルキルエステル=3/1~1/3であるのが好ましい。アクリル酸アルキルエステルがこれより多いと被膜がやわらか過ぎ得られた製剤がベタつく。またメタクリル酸アルキルエステルの割合がこの範囲を上回ると被膜が硬く脆くなり良好な被膜が形成されない。

また、ハイドロキシアルキルメタクリレートの

リル系モノマーの乳化重合に用いられる従来公知の乳化剤、開始剤がいずれも用い得る。

本発明の徐放性製剤を製造するには、このようにして得られた共重合体エマルジョンを用いて所定の活性成分を含む薬剤をコーティング（マイクロカプセル化）する。

マイクロカプセル化は流動造粒装置などの造粒装置を用い、例えば Wursler法にて製剤のコーティングを行う。すなわち、所定の活性成分を含む薬剤を造粒装置に仕込みスプレーノズルより前記エマルジョンを添加しコーティングを行う。

実施例

つぎに本発明を実施例にもとづき更に具体的に説明する。実施例にて得られた製剤の溶出試験はつぎの方法により行った。

〔溶出試験〕

富山産業製 N T R 5 S 3 型溶出試験機を用い、日局 X 1 バドル法にて行った。回転速度は 200 rpm、試験液は日局第 2 液を用いた。試験に供す

配合量は、前記 2 種類のモノマーの和に対してモル比で 1/2~1/10 であるのが好ましい。ハイドロキシアルキルエステルの量が、この範囲より少ないと薬剤の溶出が遅くなりすぎ、一方、この範囲を越えると溶出が早くなりすぎるため実用に供しえなくなる。

前記アクリル系共重合体を製造するには乳化重合を行い水系の共重合エマルジョンを得る。乳化重合の方法としては、例えば Moldayら (J. Cell Biology, 64, 75(1975)) の方法に準じて行うのが好ましい。すなわち、乳化剤を溶かした蒸留水中に所定の割合で混合したモノマーを加え乳化する。これを反応容器中、窒素流通下で攪拌し、ついでこれに反応開始剤を加える。一定時間反応を続け、反応中、適宜反応開始剤を添加する。反応終了後、反応液をフルイに通し、粗大固体（非乳化固体）を取り除く。

なお、乳化重合に用いられる乳化剤としてはドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、また反応開始剤として過硫酸アンモニウム (APS) などアク

る試料は、乳糖の場合は 100 mg、フェナセチンの場合は 50 mg を含む量とした。試料は溶出試験の直前 12 時間、減圧デシケータ中室温で乾燥した。溶出開始後、1 時間毎（実施例 10 では 2 時間毎）に 1 ml のサンプル液を濾過して抜き取り、乳糖はフェノール硫酸法にて呈色させ波長 485 nm で、またフェナセチンは波長 245 nm で UV 190 (株) 島津製作所製を用い比色定量した。10 時間（実施例 10 では 24 時間）の溶出後、試験液中に高分子の量に応じて、4~10 ml のクロロホルムを加え、ホモキサーでマイクロカプセルを破壊し、100% 溶出量を同様に測定した。

製造例 1~9 (エマルジョンの調製)

乳化重合は、Moldayらの方法を修正して行った。後記第 1 表に示す所定の割合のモノマー（エチルアクリレート (EA)、メチルメタアクリレート (MA) および 2-ハイドロキシエチルメタアクリレート (HEMA)、いずれも半井化学(株)製）を含む混合物 4.33 g を調製した。SDS (半井化学(株)製)

特開平1-113322 (4)

4gを溶かした蒸留水1300gに前記モノマー混合物を加え、ホモミキサー（4C、特殊機化工業）を用いて乳化した。これを四頸フラスコ中、窒素流通下、80℃で攪拌した。反応開始剤APS（半井化学（株）製）2gを蒸留水30gに溶解、氷冷し、この1mlをさきの80℃に加温した乳液中に添加した。3時間の反応中、30分置きにAPS水溶液1mlを添加した。反応終了後、反応液をフルイ（80メッシュ）に通し、粗大固体を取り除いた。高分子としての収率はほぼ100%であった。結果をつぎの第1表に示す。

第 1 表

	製 造 例								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
(モノマー比)									
EA	12	12	12	9	9	9	6	6	6
MMA	6	6	6	9	9	9	12	12	12
HEMA	8	6	4	8	6	4	8	6	4
(エマルジョン)									
固形分(%)	22.8	22.9	20.8	22.2	22.7	21.4	23.1	21.1	22.6
収率(%)	94.9	97.1	87.6	89.4	94.6	96.2	88.6	94.3	93.6

12: (4~6) のエマルジョンの場合、生成する膜の硬度が高く、膜形成に困難を生じたため、可塑剤として高分子に対して10%のトリアセチンを加えた。

得られた製剤を前記溶出試験に供した。製造例1、5、8のエマルジョンを用いた製剤の乳糖溶出曲線を第1~3図に示す。なお、溶出曲線は各々図中左より芯物質に対するコーティング量が10、20、30、40、50、60%のものを示す。

また、製造例7にて得られたエマルジョンにより乳糖をコーティング（芯物質に対し60%）した製剤の溶出試験結果を第4図に示す。図中○-○はコーティング時可塑剤を添加しなかった場合（被膜の軟化点72℃）、●-●は可塑剤トリアセチンを10%添加した場合（被膜の軟化点50℃）を示す。なお、△-△はEudragit RS30Dを用いて被膜（軟化点50℃：クエン酸トリエチル10%添加）を形成した製剤の溶出曲線を示す。従来水系エマルジョンEudragitでは可塑剤がないと被膜が形成されず、遅延放出性を付与するに

実施例1~9（乳糖のマイクロカプセル化）

流動造粒装置（GPCG-1、Glatf社製）を使用しWurster法によりマイクロカプセル化した。芯物質として各々乳糖（DMV、50メッシュ）500gを仕込み、製造例1~9にて得られた各アクリル系共重合体エマルジョンをコーティングした。芯物質に対するコーティング量は、10、20、30、40、50、60%の6種類とした。コーティング条件は、パーティションと底盤との間隔2.5mm、バグフィルターが目あい25μm、スプレーノズル径0.8mmとした。コーティング中の造粒装置の運転条件は吸気温度40~60℃、排気温度27~32℃、フラップ目盛48~52%、送風速度1.1~1.7m³/min、送液速度3.5~8.5ml/min、スプレー圧2.1~2.4atmの範囲で適宜調整した。なお、スプレー液は合成したエマルジョンを希釈せず原則として添加剤も加えず使用した。エマルジョン中の固形分は20~23%であった。

得られた製剤の被膜はEAの多いもののほど柔らかく、EA:MMA:HEMAのモル比が6:

は、さらに可塑剤を加え軟化点を下げなければならない。その結果、製品の付着、融着が生じやすくなる。

実施例10

微粉碎したフェナセチン30gを懸濁した3%PVP水溶液を調製した。これを乳糖300gに対して用いて、あらかじめ芯物質のアンダーコーティングを行った。ついで前記製造例6にて得られたアクリル系共重合体エマルジョンを用い、前記実施例と同様にしてマイクロカプセル化した。ただし芯物質に対するコーティング量は20、40、60、80、100、120%の6種類とした。

溶出試験の結果を第5図（乳糖の溶出）および第6図（フェナセチンの溶出）に示す。なお、図中、溶出曲線は左より芯物質に対するコーティング量が20、40、60、80、100、120%のものを示す。

発明の効果

本発明の徐放性製剤はpH非依存性であり、また薬剤溶出の遅延時間の延長が実現したため、

特開平1-113322(5)

pH変化の少ない小腸から大腸にかけての広範囲の領域に薬物を配送することが可能となった。このため胃の酸性条件下で分解されやすい薬物の保護が可能となり、また消化酵素から内容物を保護し酵素活性の低くなった下部小腸以降ではじめて薬物を放出することも可能となった。また、胃酸分泌の個人差による薬物血中濃度の変動を少なくすることも可能となった。

したがって、ペプチド系医薬品に適用して腸への薬剤配送を行い大腸を吸収部位とする新しい剤形が得られる。また、マイクロカプセルによる微小動脈の閉塞、血管破裂、出血、出血性壊死という過程を経てカプセルが組織に取り込まれた後、急速に薬物を放出させることにより、副作用の少ない癌の化学治療が可能となる。

さらに本発明のエマルジョンを用いると被膜の軟化点以下でのコーティングが可能となり製剤時の操作条件が緩和される。

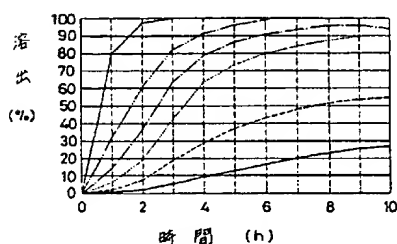
なお、本発明のアクリル系共重合体からなる水系エマルジョンは遅延放出型製剤の被膜の形成だ

けではなく、食品の防湿用被膜の形成、あるいは遅効性の香料や肥料の被膜形成にも使用し得る。

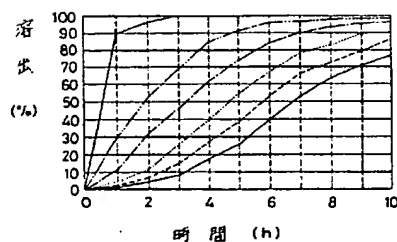
4. 図面の簡単な説明

第1～3図は実施例1、5、8の製剤の乳糖溶出曲線を示すグラフ、第4図は実施例7の製剤の乳糖溶出曲線を示すグラフ、第5および6図は各々実施例6の製剤における乳糖溶出曲線およびフェナセチン溶出曲線を示すグラフである。

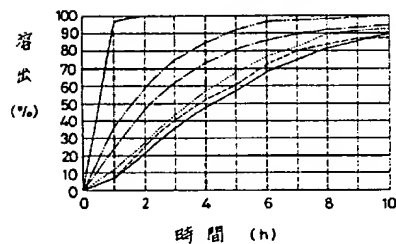
第 1 図



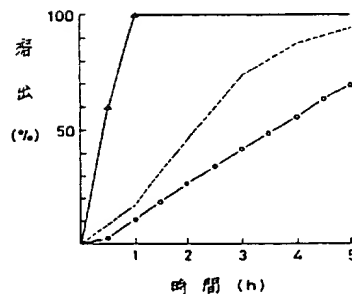
第 2 図



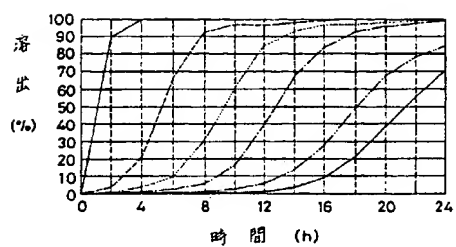
第 3 図



第 4 図



第 5 図



第 6 図

